

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-265371
(43)Date of publication of application : 06.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
A61K 9/70
A61K 9/70

(21)Application number : 09-072295

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 25.03.1997

(72)Inventor : WAKIYA TAKESHI

(54) TRANSCUTANEOUS ABSORPTION PLASTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a transcutaneous absorption plaster keeping the absorbency and safety of drug and having excellent light stability by applying a tacky adhesive layer containing a drug to one surface of a substrate composed of resin film scrap containing ultraviolet absorber.

SOLUTION: This transcutaneous absorption plaster is produced by applying a tacky adhesive layer containing a drug to one surface of a substrate. The substrate is composed of at least two layers, at least one layer is a resin film containing an ultraviolet absorber and the other layer is a conventional substrate for plaster. The tacky adhesive is an acrylic adhesive, rubber-based adhesive, etc., capable of dissolving the drug and having pressure-sensitive adhesiveness to enable the adhesion to the skin over a long period at room temperature. The transcutaneous absorbefacient is an unsaturated fatty acid and its ester, a compound having amino group, a compound having amide bond, etc. The deterioration of the drug with light can be suppressed and the plaster is free from discoloration and has excellent stability and releasability of the drug.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.03.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 06.04.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-265371

(43)公開日 平成10年(1998)10月6日

(51)Int.Cl.^o
A 6 1 K 9/70

識別記号
3 0 4
3 6 3
3 6 4

F I
A 6 1 K 9/70

3 0 4
3 6 3
3 6 4

審査請求 未請求 請求項の数3 O.L (全10頁)

(21)出願番号 特願平9-72295

(22)出願日 平成9年(1997)3月25日

(71)出願人 000002174
積水化学工業株式会社
大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(72)発明者 橋尾 武司
大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(54)【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

(57)【要約】

【課題】 薬物の吸収性及び安全性を確保しつつ、優れた光安定性を有する経皮吸収貼付剤を提供する。

【解決手段】 支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、該支持体が2層以上の積層体から形成され、該積層体の少なくとも一層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、該支持体が2層以上の積層体から形成され、該積層体の少なくとも一層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムであることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【請求項2】支持体の片面に薬物及び経皮吸収促進剤を含有する粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、該支持体が2層以上の積層体から形成され、該積層体の少なくとも一層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムであり、前記経皮吸収促進剤が、不飽和脂肪酸及びそのエステル、アミノ基を有する化合物ならびにアミド基を有する化合物より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【請求項3】前記紫外線吸収剤の含有量が、樹脂フィルム中0.01~10重量%である請求項1又は2記載の経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物を貼付剤の剤型で経皮吸収させることは一般によく知られている。このような経皮吸収貼付剤において、光安定性の低い薬物を安定化するために、紫外線吸収剤が添加されている。例えば、特公平5-8169号公報では、光安定性の低い薬物であるケトプロフェンの光安定性を改善するために、粘着剤層に低分子の紫外線吸収剤が添加された経皮吸収貼付剤が開示されている。しかしながら、粘着剤層に低分子の紫外線吸収剤を添加した場合、紫外線吸収剤自体が経皮吸収されるため、経皮吸収貼付剤の安全性が確保できなくなるという問題点があった。

【0003】また、このような経皮吸収貼付剤において、高い経皮吸収を発現させるために経皮吸収促進剤の添加が広く行われている。特に、不飽和脂肪酸及びそのエステル、アミノ基を有する化合物、アミド基を有する化合物等は吸収促進効果が高く、例えば、特開平8-113533号公報ではオレイン酸、特開平5-148145号公報ではオレイン酸エチル、特開平8-225448号公報ではクロタミトン、特開平7-300418号公報ではラウリン酸ジエタノールアミドを、それぞれ経皮吸収促進剤として含有させた経皮吸収貼付剤が開示されている。

【0004】しかしながら、上記不飽和脂肪酸及びそのエステル、アミノ基を有する化合物、ならびに、アミド基を有する化合物は、光により劣化もしくは分解することによって、①経皮吸収剤が黄色に変色する、②薬物の安定性が低下する、③薬物の放出性が低下する、などの問題点が指摘されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、薬物の吸収性及び安全性を確保しつつ、優れた光安定性を有する経皮吸収貼付剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

【0007】本発明の請求項1の発明（以下、第1発明という）である経皮吸収貼付剤は、支持体の片面に薬物を含有する粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、該支持体が積層体から形成され、該積層体の少なくとも一層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムであることを特徴とする。

【0008】本発明の請求項2の発明（以下、第2発明という）である経皮吸収貼付剤は、支持体の片面に薬物及び経皮吸収促進剤を含有する粘着剤層が設けられた経皮吸収貼付剤であって、該支持体が積層体から形成され、該積層体の少なくとも一層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムであり、前記経皮吸収促進剤が、不飽和脂肪酸及びそのエステル、アミノ基を有する化合物ならびにアミド結合を有する化合物より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする。

【0009】以下、第1発明の粘着剤について説明する。第1発明で用いられる粘着剤としては、薬物を溶解することができ、かつ常温で皮膚に対して長時間貼付し得る感圧接着性を有する（共）重合体であれば、特に限定されず、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤及びウレタン系粘着剤等が好適に使用できる。また、粘着剤としては、溶剤系、エマルジョン系又はホットメルト系のいずれであってもよい。

【0010】上記アクリル系粘着剤としては、例えば、（メタ）アクリル酸アルキエステルを主体とする（共）重合体が好適に使用されるが、（メタ）アクリル酸アルキエステル及び該（メタ）アクリル酸アルキエステルと共に重合可能な官能性モノマーの共重合体であってもよい。

【0011】上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル等が挙げられ、これらは単独で使用されても、二種以上が併用されてもよい。

【0012】上記官能性モノマーとしては、例えば、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー及びビロリドン環を有す

るモノマー等が挙げられる。

【0013】上記水酸基を有するモノマーとしては、例えば、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等のヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートが挙げられる。上記カルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸等の α 、 β -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステルの他、(無水)マレイン酸、フマル酸、クロトン酸等が挙げられる。

【0014】上記アミド基を有するモノマーとしては、例えば、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のN-アルコキシ(ブチル)アクリルアミド；ジアセトンアクリルアミドなどが挙げられる。上記アミノ基を有するモノマーとしては、例えば、ジメチルアミノアクリレートなどが挙げられる。上記ビロリドン環を有するモノマーとしては、例えば、ビニルビロリドン等が挙げられる。

【0015】上記以外に、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等も使用可能である。

【0016】また、上記アクリル系粘着剤には、凝集力を高める目的で、多官能モノマーを全モノマー量の0.005～0.5重量%の範囲で共重合させてもよい。多官能モノマーの添加量が、0.005重量%未満では、粘着剤の凝集力を高める効果が不十分であり、0.5重量%を超えると粘着剤がゲル化を起こし易くなる。

【0017】上記多官能モノマーとしては、例えば、1,6-ヘキサンジグリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレート、トリメチロールブロバントリアクリレート、ジビニルベンゼン、ジビニルトルエン、ジアリルフタレートなどが挙げられる。

【0018】上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主体とする(共)重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上述のモノマーを配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種モノマーに酢酸エチル又はその他の重合溶媒を加え、攪拌装置及び冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で70～90°C、8～40時間反応させればよい。また、モノマーは一括投入又は分割投入のいずれの方法であってもよい。

【0019】上記アゾビス系重合開始剤としては、2,2-アゾビス-1-ソーブチロニトリル、1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレリニトリル)等が挙げられ、上記過酸化物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ(tetra-ブチル)バ

ーオキサイド等が挙げられる。

【0020】上記ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、合成イソブレンゴム、ポリイソブレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体を主成分とするものが用いられる。

【0021】上記シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムを主成分とするものが用いられる。

【0022】上記粘着剤には、さらに必要に応じて、例えば、ロジン系樹脂、テルペン系樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂等の粘着性付与剤；液状ポリブテン、鉛油、ラノリン、液状イソブレン、液状ポリアクリレート等の可塑剤；充填剤；老化防止剤などが添加されてもよい。

【0023】本発明で使用される薬物としては、経皮的に生体膜を透過して血中に取り込まれるものであれば、特に限定されず、例えば、次のものが挙げられる。薬物の例としては、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、抗不安剤、抗癲癇剤、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、興奮・覚醒剤、鎮暈剤、精神神経用剤、中枢神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、鎮痙剤、抗バーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血压降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血症剤、動脈硬化用剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、気管支拡張剤、抗アレルギー剤、蛋白同化ステロイド剤、消化性潰瘍治療剤、利胆剤、副腎皮質ホルモン剤、男性ホルモン剤、女性ホルモン剤、泌尿生殖器及び肛門用剤、創傷保護剤、鎮痛・鎮痙・消炎剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、ビタミン剤、中毒解毒剤、酵素剤、糖尿病用剤、無機質製剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、放射線医薬品、漢方製剤、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤・抗原虫剤、麻薬、サイトカインなどが挙げられる。

【0024】上記薬物中、分子内にアミノ基、アミド基、アミンオキシド基、ジアゾ基、ニトロ基等の窒素原子又はステロイド骨格を有するものが好ましい。

【0025】上記分子内にアミノ基、アミド基、アミンオキシド基、ジアゾ基を有する薬物としては、例えば、メダゼバム、チオベンタールナトリウム、ドロベリドール等の睡眠・鎮痛剤、抗不安剤；アミノアセトフェノン、メフェナム酸、スルビリン、エビリゾール、インドメタシン等の解熱消炎鎮痛剤；塩酸ビペリデン、レボドバ、メシル酸プロモクリブチン等の抗バーキンソン剤；塩酸クロミブラミン、クロチアゼバム等の精神神経用剤；塩酸ジブカイン等の局所麻酔剤；ダントレンナトリウム等の骨格筋弛緩剤；メシル硫酸ネオスチグミン、臭化ジスチグミン、臭化ビリドスチグミン等の自律神経用

剤；硫酸アトロビン、塩酸ハバベリン等の鎮痙剤；アミノフィリン、塩酸エチレフリン等の強心剤；塩酸プロブランノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸オクスプレノロール等の不整脈用剤；トリクロルメチアジド、アセタゾラミド、ブメタニド、フロセミド等の利尿剤；レセルビン、酢酸グアナベンズ、ニソルジビン等の血圧降下剤；塩酸フェニレフリン等の血管収縮剤；ニトレジビン、ニフェジビン、硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、硫酸バメタン等の血管拡張剤；ニセルゴリン等の動脈硬化用剤；塩酸プロムヘキシン、ノスカビン、ヒベンズ酸チベビゾン等の鎮咳去痰剤；硫酸テルブタリン、硫酸サブタモロール、塩酸エフェドリン、塩酸プロカテロール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン等の気管支拡張剤・抗アレルギー剤；エビネフリン、酢酸フルドロコルチゾン、デキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤；酢酸クロルマジノン、ノルエチステロン等の男性・女性ホルモン剤；マレイン酸メチルエルゴメトリノ等の生殖器用剤；アクリノール、塩化ベンゼトニウム等の創傷保護剤；ジフェンドラミン、クロタミトン等の鎮痛・鎮痙・消炎剤；ビタミンA、バルミチン酸レチノール等のビタミン剤；コルヒチン等の痛風治療剤；メルファランメルカブトリノ等の抗悪性腫瘍剤；マレイン酸クロルフェラミン、プロメタジン酒石酸アリメマジン、塩酸ホモクロロシクリジン等の抗ヒスタミン剤；セファクロル、テトラサイクリン等の抗生素質；塩酸モルヒネ、リン酸コデイン等の麻薬などが挙げられる。

【0026】上記薬物の配合量は、薬物の種類、粘着剤の種類等により異なるが、粘着剤中の0.01～1.5重量%が好ましく、より好ましくは0.05～1.0重量%である。配合量が、0.01重量%未満では十分な薬物吸収性が得られず、1.5重量%を超えると薬物が粘着剤に溶けきらず、貼付剤表面に析出するため良好な使用感が損なわれる。

【0027】上記粘着剤には、必要に応じて、薬物の拡散速度を向上させる目的で、経皮吸収促進剤が添加されてもよい。経皮吸収促進剤として、例えば、一価又は多価のアルコール、一価の有機酸又は多価の有機酸（塩）、脂肪酸エステル、界面活性剤等が用いられる。これらは単独で用いられてもよく、二種以上が併用されてもよい。

【0028】上記一価のアルコールとしては、炭素数8～14のアルコールが好ましい。炭素数が7以下では揮発性が高く、15以上になると経皮吸収促進効果が低下する。上記炭素数8～14の一価のアルコールとしては、例えば、ラウリルアルコール、オイレルアルコール、セチルアルコール等が挙げられる。また、上記多価のアルコールとしては、例えば、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、グリセリン等が挙げられる。

【0029】上記一価の有機酸としては、炭素数8～2

0のモノカルボン酸が好ましい。炭素数が7以下では酸性が強く人体に適用できなくなり、21以上になると経皮吸収促進効果が低下する。上記炭素数8～20の一価の有機酸としては、例えば、カプリン酸、ノナン酸、カブリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪族モノカルボン酸等が挙げられる。

【0030】上記多価の有機酸（塩）としては、炭素数2～8のジカルボン酸（塩）、炭素数3～8のヒドロキシカルボン酸（塩）が好ましい。

【0031】上記ジカルボン酸（塩）は、炭素数が9を超えると経皮吸収促進効果が低下するので、炭素数2～8が好ましい。炭素数2～8のジカルボン酸としては、例えば、ショウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、ビメリン酸、スペリン酸等の飽和脂肪族直鎖ジカルボン酸；フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸等の芳香族ジカルボン酸等が挙げられる。

【0032】上記、ヒドロキシカルボン酸（塩）は、炭素数が9を超えると経皮吸収促進効果が低下するので、炭素数3～8が好ましい。炭素数3～8のヒドロキシカルボン酸としては、例えば、リンゴ酸、酒石酸等が挙げられる。

【0033】上記多価の有機酸（塩）としては、例えば、上記ジカルボン酸及びヒドロキシカルボン酸の、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。

【0034】上記脂肪酸エステルとしては、炭素数10～18の脂肪酸と炭素数1～18の脂肪族一価のアルコールとのエステルが好ましい。上記脂肪酸エステルの炭素数は、9以下では揮発し易くなり、37以上では経皮吸収促進効果が低下するので、10～36が好ましい。

【0035】上記脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、バルミチン酸、ミリスチン酸、カブリル酸、ステアリン酸等の飽和脂肪族モノカルボン酸；バルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等の不飽和脂肪族モノカルボン酸；セバシン酸等の飽和脂肪族ジカルボン酸などが挙げられる。

【0036】上記一価のアルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ベンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコール等の飽和脂肪族アルコールが挙げられる。

【0037】上記界面活性剤としては、ノニオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤が用いられる。

【0038】上記ノニオン性界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノバルミテート等のソルビタンアルキルエーテル；、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン

(2) ラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ラウリン酸ジエタノールアミド等の脂肪酸アルカノールアミドの他、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルキルアミンオキシドなどが挙げられる。

【0039】上記アニオン性界面活性剤としては、例えば、カルボン酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基及びリン酸エステル基の少なくとも1種を分子内に有するものが挙げられる。

【0040】上記カルボン酸基を有するものとしては、例えば、脂肪酸石鹼、エーテルカルボン酸（塩）、アミノ酸と脂肪酸との縮合物等のカルボン酸塩等；スルホン酸基を有するものとしては、例えば、アルキルスルホン酸塩、スルホコハク酸、エステルスルホン酸塩、アルキルアリル及びアルキルナフタレンスルホン酸塩、N-アシルスルホン酸塩等；硫酸エステル基を有するものとしては、例えば、硫酸化油、エステル硫酸塩、エーテル硫酸塩、アルキルアリルエーテル硫酸塩、アミド硫酸塩等；リン酸エステル基を有するものとしては、例えば、アルキルリン酸塩、アミドリン酸塩、エーテルリン酸塩、アルキルアリルリン酸塩などが、それぞれ挙げられる。

【0041】上記カチオン性界面活性剤としては、例えば、脂肪酸アミン、アルキル四級アンモニウム塩、芳香族四級アンモニウム塩、ビリジウム塩、イミダゾリウム塩等が挙げられる。

【0042】上記両性界面活性剤としては、例えば、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等のカルボキシベタインの他、スルホベタイン、アミノカルボン酸塩、イミダゾリン誘導体などが挙げられる。

【0043】上記経皮吸収促進剤の使用量は、少なくなると経皮吸収促進効果が得られず、多くなると粘着剤との相溶性が低下するので、粘着剤層中0.1～20重量%が好ましく、より好ましくは1～15重量%である。

【0044】次に、第2発明の粘着剤について説明する。第2発明で用いられる粘着剤としては、第2発明で用いられるものと同様の、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤及びウレタン系粘着剤等が挙げられる。

【0045】第2発明で用いられる薬物としては、第1発明と同様の薬物が挙げられる。

【0046】第2発明で用いられる経皮吸収促進剤としては、不飽和脂肪酸及びそのエステル、アミノ基を有する化合物ならびにアミド基を有する化合物より選ばれる少なくとも1種である。

【0047】上記不飽和脂肪酸としては、例えば、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。

【0048】上記不飽和脂肪酸のエ斯特ルとしては、例えば、上記不飽和脂肪酸と、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコ

ール、ブチルアルコール、ベンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、デシルアルコール、セチルアルコール等の脂肪族アルコール；プロピレングリコール、1,3-ブタジオール、グリセリン、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテルとの、エステルが挙げられる。

【0049】上記アミノ基を有する化合物としては、例えば、ドデシルアミン、オクタデシルアミン、テトラデシルアミン、オイレルアミン等の一級アルキルアミン；ジオイレルアミン等の二級アルキルアミン；ドデシルジメチルアミン等の三級アルキルアミン；ポリオキシエチレン(5)ステアリルアミン等のポリオキシエチレンアルキルアミン；ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のエタノールアミンなどが挙げられる。

【0050】上記アミド基を有する化合物としては、例えば、ラウリン酸アミド、ミリスチン酸アミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル酢酸アミド、ポリオキシエチレン(3)ラウリルエーテル酢酸ジエタノールアミド、クロタミトン等の脂肪酸又はポリオキシエチレンアルキルエーテルカルボン酸と、一級又は二級アミンとのアミド化合物；ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド等のアミドアミンなどが挙げられる。

【0051】本発明で使用される支持体は2層以上の積層体から形成され、そのうちの少なくとも1層が紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムである。積層体の他の層としては、従来から貼付剤に使用されている支持体が好適に用いられる。また、粘着剤層が設けられる支持体側には、紫外線吸収剤を含有しない材料を用いるのが好ましく、より好ましくは薬物不透過性の材料である。

【0052】上記紫外線吸収剤は、前記経皮吸収促進剤の光による劣化を抑制して、貼付剤の着色を防止すると共に、薬物の安定性や放出性の低下を抑制するために用いられる。紫外線吸収剤としては、薬学的に許容されるものであれば特に制限はなく、例えば、ベンゾフェノン系、p-アミノ安息香酸系、ケイ皮酸系、サリチル酸系、ウロカニン酸系のものが用いられる。

【0053】上記ベンゾフェノン系紫外線吸収剤としては、例えば、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン等が挙げられる。

【0054】上記ケイ皮酸系紫外線吸収剤としては、例えば、p-メトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル、4

－メトキシケイ皮酸－2－エチルヘキシル等が挙げられる。また、上記サリチル酸系紫外線吸収剤としては、例えば、サリチル酸－2－エチルヘキシル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル等が挙げられる。

【0055】上記樹脂フィルムにおける紫外線吸収剤の含有量は、0.01～10重量%が好ましく、より好ましくは0.02～5重量%である。紫外線吸収剤の含有量が、0.01重量%未満では十分な紫外線吸収効果が得られず、10重量%を超えると樹脂フィルムの凝集力が低下し、強度や接着性が低下する。

【0056】上記紫外線吸収剤を含有する樹脂フィルムとしては、紫外線吸収剤を均一に混入できるもであれば特に制限はなく、例えば、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニル共重合体、酢酸ビニル－塩化ビニル共重合体、スチレン－ブタジエン－スチレン共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニリデン－エチレン共重合体、軟質ポリ塩化ビニル、塩化ビニル－エチレン共重合体、シリコーン樹脂、ポリフッ化エチレン、ポリエステル、ポリウレタン等の樹脂フィルムが挙げられる。

【0057】上記支持体である積層体の他層に用いられる材料としては、例えば、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、エチレン－酢酸ビニル共重合体、酢酸ビニル－塩化ビニル共重合体、スチレン－ブタジエン－スチレン共重合体、ポリ塩化ビニリデン、塩化ビニリデン－エチレン共重合体、軟質ポリ塩化ビニル、塩化ビニル－エチレン共重合体、シリコーン樹脂、ポリフッ化エチレン、ポリエステル、ポリウレタン、紙、植物繊維等の素材が挙げられる。これらの素材は、例えば、単層のシート又はフィルム、2枚以上の積層体として用いられてもよく、織布や不織布として用いられてもよい。

【0058】上記支持体の厚みは、好ましくは10μm～1mmである。

【0059】本発明の貼付剤には、使用時まで粘着剤層表面を保護するために剥離紙が積層されてもよい。剥離紙としては、ポリエチレンテレフタレートフィルムの表面をシリコン処理されたものが一般に用いられるが、これに限定されるものではない。上記剥離紙の厚みは、1,000μm以下が好ましく、より好ましくは30～200μmである。

【0060】本発明の貼付剤の調製において、粘着剤層を形成するには通常の粘着テープの製造方法が適用でき、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等、従来公知の粘着テープの製造方法が使用可能であるが、特に溶剤塗工法が好適に使用される。

【0061】上記溶剤塗工法では、上記粘着剤、薬物、経皮吸収促進剤、必要に応じて、その他の添加剤を、適当な溶媒に溶解又は分散させ、得られた溶液又は分散液

を支持体表面に塗布し、乾燥させて溶媒を除去することにより、支持体上に所定の厚みの粘着剤層を形成し貼付剤を作製する。また、上記溶液又は分散液を剥離紙上に一旦塗工、乾燥した後、得られた粘着剤層を支持体に密着させててもよい。

【0062】上記粘着剤層の厚さは、使用目的により異なるが、薄くなると経皮吸収貼付剤の単位面積当たりの薬物含有量が不足すると共に粘着力が不十分となり、厚くなると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物の使用効率が低下するので、10～200μmが好ましい。

【0063】

【発明の実施の形態】次に、本発明の実施例を説明する。

(実施例1) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを1重量%含有するエチレン－酢酸ビニル共重合体(以下、EVAという)層(22μm厚フィルム)と、ポリエチレンテレフタレート(以下、PETという)層(22μm厚フィルム)とを押出成形により積層して、2層積層体からなる支持体を得た。

【0064】2-エチルヘキシルアクリレート(以下、EHAという)302g、N-ビニル-2-ビロリドン(以下、VPという)98g(EHA:VP=65:35モル%)及び1,6-ヘキサンジカルボジメタクリレート40mg(後述の固形分に対して0.02重量%に相当)をセバラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように、酢酸エチル70.6gを加えて溶液を調製した。この溶液を窒素雰囲気下で65°Cに加熱し、重合開始剤として過酸化ラウロイルの酢酸エチル溶液を少しづつ添加しながら32時間重合を行い、アクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液を得た。上記酢酸エチル溶液に、インドメタシンのアルコール溶液を固形分(酢酸エチル及びアルコールを乾燥させた後の粘着剤とインドメタシンとの重量和)が25重量%、かつインドメタシンの固形分中の濃度が3重量%となるように加えて搅拌混合し、塗工液を得た。

【0065】上記塗工液を、シリコーンで表面処理された75μm厚PETフィルムの処理面に、乾燥後の厚みが60μmとなるように塗布乾燥して粘着剤層を形成した後、該粘着剤層を上記支持体のPET側に積層し、経皮吸収貼付剤を得た。

【0066】(実施例2) EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を5重量%に代えたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0067】(実施例3) インドメタシンをニフェジピンに代えたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0068】(実施例4) インドメタシンを塩酸プロカテロールに代えたこと以外は、実施例1と同様にして経

皮吸收貼付剤を得た。

【0069】(実施例5)スチレン-イソブレン-ステレンブロック共重合体(シェル化学社製「カリフレックスTR1107」)21g、脂環系炭化水素(荒川化学社製「アルコンP90」)26g及び流動パラフィン47gを窒素気流中、150°Cで溶解し、120°Cに冷却した後、さらに1-メントール3g及び塩酸プロピラノロール2gを添加して均一に攪拌溶解し、粘着剤溶液を得た。上記粘着剤溶液を、シリコーンで表面処理された75μm厚PETフィルムの処理面に、乾燥後の厚みが60μmとなるように塗布乾燥して粘着剤層を形成した後、該粘着剤層を実施例1と同様の支持体のPET側に積層し、経皮吸收貼付剤を得た。

【0070】(比較例1)EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を15重量%に代えたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸收貼付剤を得た。

【0071】(比較例2)EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を0.005重量%に代えたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸收貼付剤を得た。

【0072】(比較例3)EVA層に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを全く添加しなかったこと以外は、実施例3と同様にして経皮吸收貼付剤を得た。

【0073】(比較例4)EVA層に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを全く添加しなかったこと以外は、実施例4と同様にして経皮吸收貼付剤を得た。

【0074】(比較例5)EVA層に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを全く添加しなかったこと以外は、実施例5と同様にして経皮吸收貼付剤を得た。

【0075】上記実施例及び比較例で得られた経皮吸收貼付剤について、下記の性能評価を行い、その結果を表1に示した。

(1) 着色性

経皮吸收貼付剤を10cm²に切り、ポリエチレンフィルム製の透明包材に封入した試験サンプルを、水銀ランプ(300、360、400及び440nmに輝線スペクトルがあるもの)で照度6万ルックスの照射下、25°Cで保存した。上記試験サンプルを水銀ランプ照射下で14日間保存した後取り出し、光劣化の程度を目視観察により、初期サンプルと比較して次の基準で評価した。尚、初期サンプルとして、アルミニウム製包材に封入して遮光し、25°Cで14日間保存したものを使用した。

++ : 明らかに着色が認められるもの

+ : 初期サンプルと比較してある程度着色が認められるもの

- : 着色が認められないもの

【0076】(2) 薬物安定性

着色評価後の試験サンプル及び初期サンプル中の薬物含有量を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定し、両サンプルの薬物含有量の差から薬物残存率を算出して薬物安定性を評価した。

【0077】

【表1】

	薬物の種類	紫外線吸収剤含有量 (重量%)	薬物残存率 (重量%)	着色性
実施例1	インドメタシン	1	98.8	+
実施例2	同上	5	98.7	+
実施例3	ニフェジピン	1	97.3	+
実施例4	塩酸プロカルテノール	1	97.2	+
実施例5	塩酸プロブランロール	1	97.3	+
比較例1	インドメタシン	1.5	97.8	-
比較例2	同上	0.005	96.2	++
比較例3	ニフェジピン	-	92.5	++
比較例4	塩酸プロカルテノール	-	95.2	++
比較例5	塩酸プロブランロール	-	96.5	++

紫外線吸収剤：2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン
比較例1において、初期サンプル、試験サンプル共に、エッジ部
でPET層とEVA層とか離離していた。

【0078】(実施例6) 実施例1と同様のアクリル系粘着剤の酢酸エチル溶液に、酢酸ノルエチステロン、ラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピルのアルコール溶液を、固体分(酢酸エチル及びアルコールを乾燥させた後の粘着剤と、酢酸ノルエチステロン、ラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピルとの重量和)が25重量%、かつ、酢酸ノルエチステロン、ラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピルの固体分中の濃度が、それぞれ、3、5、3重量%となるように加えて攪拌混合し、塗液を得た。

【0079】上記塗工液を、シリコーンで表面処理された75μm厚PETフィルムの処理面に、乾燥後の厚みが60μmとなるように塗布乾燥して粘着剤層を形成した後、該粘着剤層を実施例1と同様の支持体のPET側に積層し、経皮吸収貼付剤を得た。

【0080】(実施例7) EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を5重量%に代えたこと以外は、実施例6と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0081】(実施例8) 酢酸ノルエチステロンをビロキシカムに代えたこと以外は、実施例6と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0082】(実施例9) 酢酸ノルエチステロンを塩酸リドカインに代えたこと以外は、実施例6と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0083】(比較例6) EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を15重量%に代えたこと以外は、実施例6と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0084】(比較例7) EVA層における2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの含有量を0.005重量%に代えたこと以外は、実施例6と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0085】(比較例8) EVA層に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを全く添加しなかったこと以外は、実施例8と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0086】(比較例9) EVA層に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを全く添加しなかったこと以外は、実施例9と同様にして経皮吸収貼付剤を得た。

【0087】上記実施例6～9及び比較例6～9で得られた経皮吸収貼付剤について、下記の性能評価を行い、その結果を表2及び3に示した。

(3) 薬物及び経皮吸収貼付剤の安定性
経皮吸収貼付剤を10cm²に切り、ポリエチレンフィルム製の透明包材に封入した試験サンプルを、水銀ラン

ブ(300、360、400及び440nmに線スペクトルのあるもの)で照度6万ルックスの照射下、25°Cで保存した。上記試験サンプルを水銀ランプ照射下で14日間保存した後取り出し、試験サンプルと初期サンプルとの薬物含有量及びラウリン酸ジエタノールアミドの含有量を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で測定し、初期サンプルと試験サンプルとの差から薬物及び経皮吸収促進剤の残存率を算出して安定性を評価した。尚、初期サンプルとして、アルミニウム製包材に封入して遮光し、25°Cで14日間保存したものを使用した。

【0088】(4) 皮膚透過性試験

上記(3)と同様の試験サンプル(水銀ランプ照射処理済)及び初期サンプルにつき、図1に示したフランジ型の拡散セル1を使用して、皮膚透過性試験を行い皮膚透過量を測定した。図1において、拡散セル1は、有底円筒状のレセプター槽2と、同レセプター槽2の上に配置された有底円筒状のドナー槽3から形成されている。また、ドナー槽3の底壁中央部には開口部4が設けられ、ドナー槽3の下端及びレセプター槽2の上端にはそれぞれ上側フランジ5及び下側フランジ6が設けられている。さらに、レセプター槽2の側壁には側方に突出したサンプリング口7が取り付けられている。上記フランジ5とフランジ6は対向して重ね合わされ、レセプター槽2とドナー槽3とが気密状態ならびに同心状となるよう積み重ねられている。また、レセプター槽2の内部にはマグネット攪拌子9が入れてある。

【0089】ヘアレスマウス(6週齢、♂)を頸椎脱臼*

*により屠殺した後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪と筋層を除去して約5cm×5cmの皮膚片8を得た。得られた皮膚片8を拡散セル1のフランジ5とフランジ6との間に挟着し、ドナー層3の開口部4を皮膚片8で完全に閉じるようにした。上記経皮吸収貼付剤を直徑2cmの円形(面積3.14cm²)に切り抜いた試験片10を、ドナー層3の開口部4にある皮膚片8の中央部に貼付した。

【0090】レセプター層2にはレセプター液を満たし、温度37°Cに保持された恒温槽内に設置し、マグネット攪拌子9を回転させて攪拌した。試験開始24時間後に、サンプリング口7からレセプター液1mlを採取し、採取したレセプター液中の薬剤量及び経皮吸収促進量を高速液体クロマトグラフィにより測定し、サンプル1cm²当たりの皮膚透過量を表中に示した。尚、レセプター液の採取に際しては、採取後新鮮なレセプター液を補充した。また、試験はn=3で行い、平均値を計算した。

【0091】上記レセプター液としては、NaH₂PO₄が5×10⁻⁴mol/l、Na₂HPO₄が2×10⁻⁴mol/l、NaClが1.5×10⁻¹mol/ml及びゲンタマイシンが10ppm溶解された水溶液に、1N-NaOH水溶液を添加してpHを7.2に調製した緩衝液であり、酢酸ノルエチステロンの皮膚透過性試験では、上記緩衝液80重量部にポリエチレングリコール#400を20重量部溶解したものを使用した。

【0092】

【表2】

	薬物の種類	紫外線吸収剤の含有量 (重量%)	経皮吸収促進剤の含有量 (重量%)	薬物残存率 (重量%)	経皮吸収促進剤残存率 (重量%)
実施例6	酢酸ノルエチステロン	1	3	96.7	92.5
実施例7	同 上	5	3	97.2	92.7
実施例8	ピロキシカム	1	3	98.3	92.8
実施例9	塩酸リドカイン	1	3	95.0	92.9
比較例6	酢酸ノルエチステロン	1.5	3	91.0	92.9
比較例7	同 上	0.005	3	90.0	79.1
比較例8	ピロキシカム	—	3	84.2	78.0
比較例9	塩酸リドカイン	—	3	84.7	77.5

紫外線吸収剤：2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン
経皮吸収促進剤：ラウリン酸ジエタノールアミド

【0093】

* * 【表3】

		皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
		5時間	18時間	24時間	
実施例	6	初期サンプル	3.7	13.9	18.6
		試験サンプル	4.0	13.4	17.6
比較例	8	初期サンプル	13.1	48.2	62.0
		試験サンプル	12.5	47.0	60.1
実施例	6	初期サンプル	4.4	14.2	18.7
		試験サンプル	2.9	10.8	14.7
比較例	8	初期サンプル	14.7	45.7	61.9
		試験サンプル	96.0	32.9	43.0

【0094】

※である。

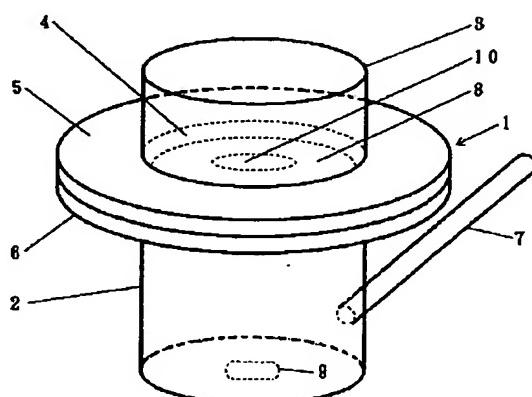
【発明の効果】第1発明の経皮吸収貼付剤の構成は、上
述の通りであり、支持体に紫外線吸収剤を含有する樹脂
フィルム層を有することにより、光による薬物の劣化が
抑制されるので、貼付剤を着色することなく、薬物の
安定性が優れる。第2発明の経皮吸収貼付剤の構成は、
上述の通りであり、支持体に紫外線吸収剤を含有する樹
脂フィルム層を有することにより、光による薬物及び経
皮吸収促進剤の劣化が抑制されるので、貼付剤を着色す
ることなく、薬物の放出性が優れる。

【図面の簡単な説明】

【図1】皮膚透過性試験に用いた拡散セルを示す模式図※

- 【符号の説明】
- 20 1 拡散セル
 - 2 レセプター槽
 - 3 ドナー槽
 - 4 開口部
 - 5, 6 フランジ
 - 7 サンプリング口
 - 8 皮膚片
 - 9 マグネット攪拌子
 - 10 試験片

【図1】



THIS PAGE BLANK (USPTO)